

# **MONOGRAFIA**

*ARTRITE REUMATÓIDE – DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO*

**ORIENTAÇÃO: PROF. DOUTORA MARIA MANUELA CATARINO**



## ÍNDICE

- i. Capa
- ii. Índice
- iii. Índice de Figuras
- iv. Índice de Tabelas

<b>Resumo</b>	<b>5</b>
<b>Introdução</b>	<b>6</b>
1. Descrição sumária do Quadro Clínico	8
2. Exames Laboratoriais relevantes	17
3. Apresentação de vários estudos que indicam a correlação dos anticorpos anti-CCP com a progressão da doença.	24
4. Planificação e estratégia terapêutica	26
<b>Conclusão</b>	<b>33</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>34</b>



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- A: Estrutura de uma articulação saudável; B: Estrutura de uma articulação afectada por Artrite Reumatóide.	9
Figura 2- Co-morbilidades na Artrite Reumatóide.	10
Figura 3- Manifestações extra-articulares.	12
Figura 4- Exames radiográficos.	12
Figura 5- Diagrama com os Critérios de 2010 para a patologia AR.	15
Figura 6- Fundamento da Técnica de Imunofluorescência Indirecta.	17
Figura 7- Resultados possíveis do teste de aglutinação Waaler-Rose.	18
Figura 8- Citrulinização da peptidil-arginina (PAD).	20
Figura 9- Estudo de casos possíveis no diagnóstico de AR seronegativa.	22
Figura 10- Planificação da terapêutica usada na AR.	27
Figura 11- Importância de um tratamento precoce.	28
Figura 12- Algoritmo para o tratamento da AR elaborado pelo ACR.	28
Figura 13- Principais mecanismos de acção das várias terapias biológicas usadas na AR	31



## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Classificação do global estado funcional da Artrite Reumatóide.	12
Tabela 2- Critérios para a Classificação da Artrite Reumatóide.	13
Tabela 3- Anticorpos específicos e inespecíficos para a AR.	18
Tabela 4- Anticorpos e respectivos antigénios presentes na AR.	19
Tabela 5- Comparação dos valores de sensibilidade e especificidade entre o CCP-1 e o CCP-2.	21
Tabela 6- Sensibilidade e especificidade dos anticorpos anti CCP-2 e FR.	22
Tabela 7- Objectivos do Tratamento para a AR.	26
Tabela 8- Factores de prognóstico para a AR.	26
Tabela 9- Diversos DMARDs usados na AR.	29
Tabela 10- Tipos de terapia biológica disponível para o tratamento da AR.	30

## RESUMO

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença sistémica auto-imune que afecta 0,5-1% da população mundial. A sua etiologia mantém-se desconhecida e o seu diagnóstico é baseado nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Recentemente, foram descobertos vários tipos de auto-anticorpos, sendo que o único que despertou algum interesse foi o anticorpo anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) pois, apresentou uma especificidade e sensibilidade superior ao Factor Reumatóide (FR). O CCP tem sido referenciado também como marcador de prognóstico para a AR, pois está presente no soro, mesmo na ausência de sintomas clínicos (até mesmo vários anos antes), auxiliando assim no diagnóstico precoce desta patologia privilegiando o doente visto que evita danos de maior às articulações do doente. Quanto mais cedo começar o tratamento, mais suave será a apresentação da doença e a sua progressão.

A monitorização dos níveis de proteína C reactiva (CRP) e velocidade de Sedimentação (VS) são muito usados como auxiliares tanto no controle da progressão da doença como na resposta ao tratamento.

## ABSTRACT

Rheumatoid Arthritis (RA) is an autoimmune systemic disease with an incidence of 0.5-1% of world population. Its etiology remains unknown and its diagnosis criteria were defined by the American College of Rheumatology (ACR). Although several autoantibodies that can be used in diagnosis have been identified, only one has revealed significance in early detection of the disease, the anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP), when compared with the rheumatoid factor (FR). CCP is found in serum even before the disease manifests clinically, which allows for early diagnostics and the improvement of living conditions of the patient by avoiding greater damage to the joints of the patient. As sooner the treatment starts the smoother is the onset and progression of the disease.

The monitoring of the levels of C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) is often used as a control of disease progression and response to treatment.

## INTRODUÇÃO

A presente monografia tem como objectivo ser uma mais valia em relação a uma doença com interesse a nível mundial – Artrite Reumatóide (AR) – especificamente o seu diagnóstico tendo em consideração um marcador mais actual (anti-CCP) e o seu tratamento. O trabalho terá as seguintes componentes:

1. Descrição sumária do Quadro Clínico;
2. Exames Laboratoriais relevantes;
3. Apresentação de vários estudos que indicam a correlação dos anticorpos anti-CCP com a progressão da doença;
4. Planificação e estratégia terapêutica.

A AR é uma doença crónica de causa desconhecida que afecta principalmente articulações, estando presente em cerca de 0,5-1% da população mundial. Actualmente, afecta cerca de 40 mil portugueses (2,3). Traduz-se por uma inflamação crónica da sinovial que conduz, com o tempo, à destruição articular por vezes maciça e incapacidade acentuada. Pode ocorrer o envolvimento de múltiplos órgãos e sistemas extra-articulares, mas em regra as manifestações articulares dominam a apresentação clínica. Afecta mais frequentemente mulheres do que homens numa proporção de 2:1 e estudos familiares indicam uma predisposição genética (70% dos doentes com AR expressam HLA-DR4).

O diagnóstico da AR nem sempre é fácil. O American Rheumatism Association (Colégio Americano de Reumatologia - ACR) elaborou um conjunto de critérios, como um auxiliar para o diagnóstico

A presença de Factor Reumatóide (FR) descrito pela primeira vez em 1940, ao qual se juntou o novo marcador para esta patologia, o péptido cíclico citrulinado (CCP), descoberto em 1998, é especificamente reconhecido pelos auto-anticorpos presentes nos soros de doentes com AR (3,4). Estudos recentes demonstraram que o CCP apresenta maior especificidade e sensibilidade em relação ao FR IgM (4,5 e 6).

O diagnóstico é estabelecido pela evolução dos sintomas e pelos resultados, tanto dos exames físicos como laboratoriais e Raio X.



Os objectivos da terapêutica incidem no alívio da dor, no controlo da progressão da doença e na promoção da qualidade de vida (4). Os fármacos mais usados para este tipo de patologia são os DMARDs (*disease-modifying anti-rheumatic drugs*), muitas vezes usados em associação com anti-inflamatórios não esteróides (7). Devido à toxicidade, sobretudo hepática e hematológica, dos DMARDs, é necessário um controlo laboratorial regular.

Inicialmente, o tratamento é feito no contexto de uma equipa multidisciplinar que envolve profissionais tão variados como: reumatologista, ortopedista, fisiatra, e o apoio de outros profissionais como terapeutas ocupacionais, psicólogo e técnicos de serviço social (7).

Um doente informado é o melhor aliado do médico. É fundamental que o doente compreenda sem dramatismos que se trata de uma doença crónica, sem cura mas com tratamento eficaz (7).

## 1. Descrição sumária do Quadro Clínico

A AR é uma doença inflamatória crónica, de etiologia desconhecida, com prevalência de 0,5% a nível mundial. Esta é definida por uma dor e destruição articular progressiva, perda de função física que resulta na diminuição da qualidade de vida (11).

Trata-se de uma doença com grande impacto não só para o paciente mas também para a sociedade, uma vez que o doente vai deparar-se com grandes alterações na sua vida, tanto a nível físico e psicológico, como social e económico. A nível físico, o paciente encontra-se comprometido na realização de algumas actividades simples. Já a nível psicológico o paciente depara-se com uma mudança, uma vez que o seu tempo de vida pode ser diminuído visto esta patologia apresentar uma maior mortalidade relativamente à população em geral (11). No que toca à sua integração na sociedade, esta pode ser afectada, uma vez que, uma percentagem significativa dos doentes com esta patologia vêem-se obrigados a abandonar o posto de trabalho devido à incapacidade de levar uma vida “normal”. Por fim, economicamente torna-se dispendioso visto que estes paciente necessitam de ser seguidos com alguma frequência, e a sua terapêutica ou até mesmo, em alguns casos, uma cirurgia ortopédica, revelam custos elevados. Todos estes factores, e a frequência desta patologia na sociedade em geral, levam-nos a compreender o encargo que esta patologia acarreta (11).

Embora a sua etiologia seja desconhecida, um conjunto complexo de factores genéticos e ambientais parecem contribuir para a susceptibilidade à mesma (1 e 11).

Numa fase inicial, a doença é muito parecida com as artrites transitórias provocadas por vários patogénios microbianos e, embora há muito se tenha postulado um papel importante das infecções no desenvolvimento da AR, isto não foi ainda satisfatoriamente comprovado. Por outro lado, alelos específicos da classe MHC-II (HLA-DR4) com motivo QKRAA no local de ligação ao péptido, têm sido altamente correlacionados com a susceptibilidade e gravidade da AR (1).

Muitas das lesões patológicas que caracterizam a AR concentram-se no revestimento sinovial das articulações. A sinovial normal (Figura 1A) é composta por um revestimento celular fino, com espessura de uma a três camadas de células, e por um interstício subjacente que contém vasos sanguíneos, mas poucas células. Normalmente, a sinovial tem como função, o fornecimento de nutrientes e a lubrificação da cartilagem



articular. Na AR isto não acontece, a sinovial é acentuadamente anormal, uma vez que apresenta uma camada de revestimento mais espessa, composta por oito a dez camadas de células de espessura, constituída por células activadas e por um interstício altamente inflamatório, repleto de células B, células T, macrófagos, assim como, alterações vasculares (trombose e neovascularizações). Nos locais onde a sinovial e a cartilagem são contíguas, o tecido sinovial da AR (chamado de *pannus*) invade e destrói a cartilagem, assim como, o tecido ósseo adjacente, como mostra a figura (Figura 1B) (1).

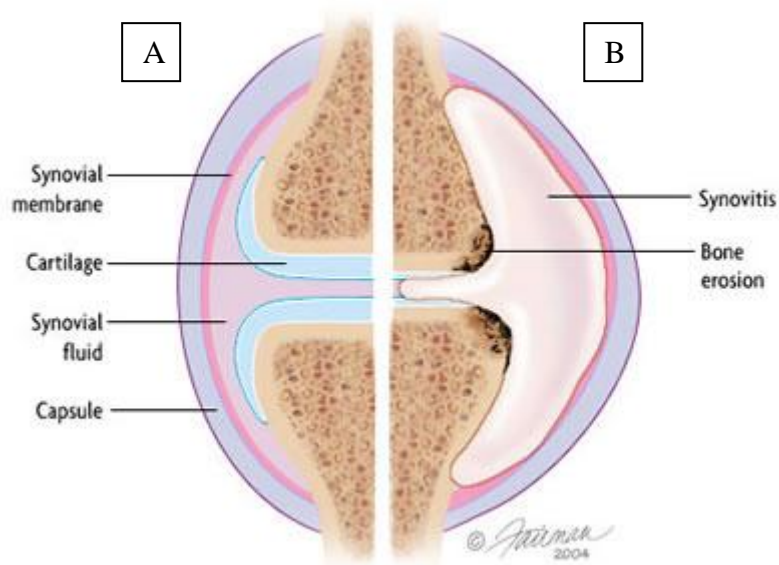


Figura 1- A: Estrutura de uma articulação saudável; B: Estrutura de uma articulação afectada por Artrite Reumatóide que levou ao aumento do fluído sinovial (edema) que pode levar ao dano da cartilagem e do osso.

Dos factores genéticos o mais importante, definido até ao dia de hoje, envolve o subgrupo específico de alelos MHC-II, cuja presença parece influenciar a gravidade da doença (pacientes homozigóticos, para os alelos referidos anteriormente, apresentam a forma mais grave da doença). As moléculas MHC funcionam então como meio de ligação entre o antígeno e as células T CD4. Já foi referido que determinados antígenos desempenham um papel importante na iniciação e na progressão da doença, contudo, nenhum antígeno específico foi ainda identificado (1).

Dos factores não genéticos estão incluídos os factores ambientais e infecciosos e a auto-imunidade. Em relação aos primeiros, é concebível que um determinado agente

infeccioso possa ser capaz de induzir alterações específicas não patogénicas, associadas à iniciação da doença em indivíduos susceptíveis (1). No que toca à auto-imunidade, embora haja evidências que mostram que a auto-imunidade possa estar relacionada com a geração do fenótipo da AR (por exemplo, a presença de auto-anticorpos dirigidos contra antígenos, tais como FR IgG e os efeitos benéficos das terapias voltadas para células T activadas), os antígenos responsáveis por tal resposta ainda não foram devidamente esclarecidos assim como o seu mecanismo de libertação (1).

Os doentes com AR apresentam um grande número de co-morbilidades (que se encontram na Figura 2) , as quais têm de ser controladas. Embora algumas delas possam ser independentes da doença ou associadas a diversos tratamentos, a maioria está directamente relacionada com o processo inflamatório mantido a que estão submetidos os doentes. Portanto o controle da doença inflamatória vai ser determinante no controlo ou prevenção da co-morbilidade (11).

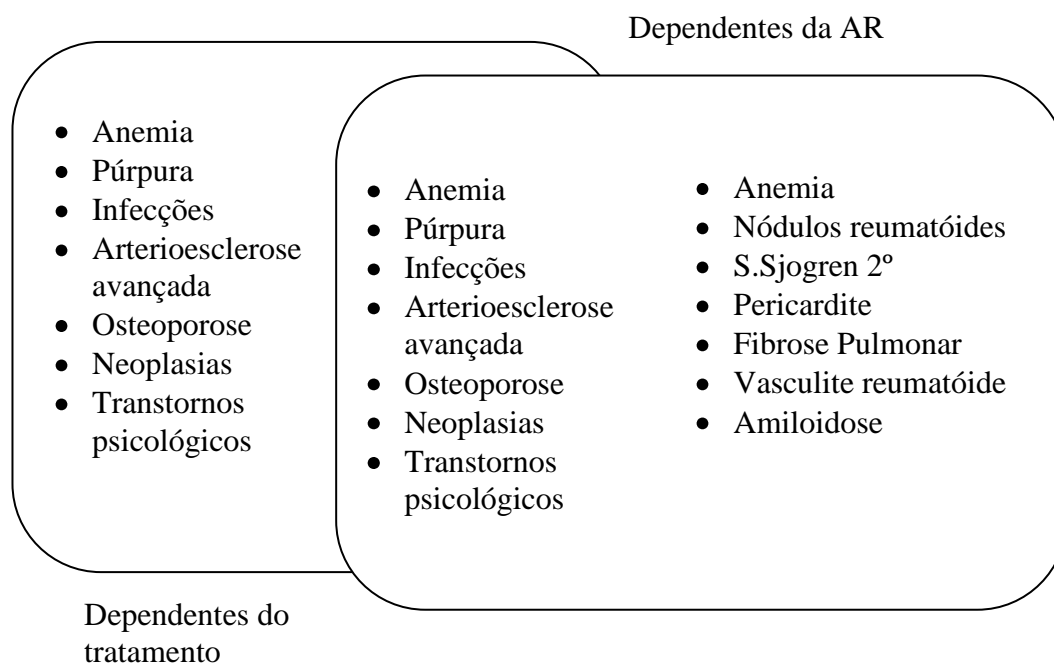


Figura 2- Co-morbilidades na Artrite Reumatóide (11).

Um bom exemplo de co-morbilidade associada à AR é a arterioesclerose avançada de que padecem os doentes. Já a principal causa de mortalidade dos doentes

com AR são as de origem cardiovascular. Felizmente, a mortalidade observada tem vindo a diminuir devido a um maior controle do processo inflamatório por agentes terapêuticos mais eficazes utilizados nas últimas décadas (11).

O diagnóstico da AR baseia-se, fundamentalmente, no estudo clínico. A anamnese e os exames físicos são pontos chave, mas estudos complementares como os parâmetros analíticos e os exames radiológicos são igualmente importantes visto que servem para descartar outras doenças e confirmar o diagnóstico de AR. Os parâmetros analíticos que foram mencionados anteriormente são os seguintes:

- Hemograma
- Enzimas hepáticas
- Creatinina
- Urina tipo II

Embora, estes testes sejam habitualmente normais na fase inicial da doença, servem de base para apreciar eventuais efeitos secundários da terapêutica subsequente. Por outro lado, podem observar-se alterações que reforcem ou obriguem a considerar hipóteses alternativas de diagnóstico.

Para diagnosticar mais facilmente a AR, o ACR apresentou em 1987 vários critérios:

1. Rigidez matinal durante mais de 1 hora;
2. Artrite em 3 ou mais articulações;
3. Artrites nas articulações das mãos (pulsos);
4. Edema simétrico (artrite);
5. FR positivo;
6. Nódulos Reumatóides (manifestações extra-articulares que acontecem em casos de alta actividade – Figura 3);
7. Alterações Radiográficas (Figuras 4).



Figura 3- Manifestações extra-articulares. Os cotovelos são onde se localizam mais frequentemente os nódulos reumatóides. Geralmente, aparecem em doentes com artrite avançada, com factor reumatóide positivo e com mau controle da doença.

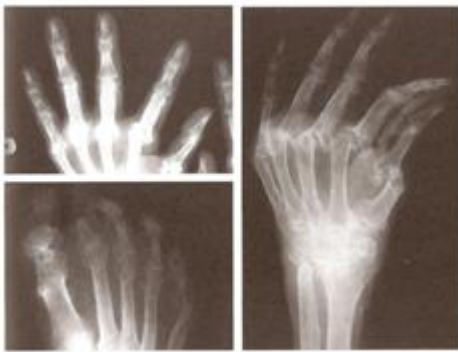


Figura 4- Exames radiográficos. As principais lesões radiológicas que se podem observar na AR são a osteoporose justa-articular, o desaparecimento do espaço articular e especialmente o desenvolvimento de erosões.

Para se classificar um doente com AR, este tinha de apresentar quatro ou mais dos critérios anteriores e os primeiros quatro tinham de estar presentes durante pelo menos seis semanas (11 e 12). De modo a complementar o diagnóstico de AR, o ACR criou em 1992, uma tabela (Tabela 1) com a classificação do global estado funcional da AR.

Tabela 1- Classificação do global estado funcional da Artrite Reumatóide (13).

Classe I	Habilidade total para fazer actividades de vida diária (higiene pessoal, laboral/lazer.
Classe II	Habilidade para fazer actividades de vida diária (higiene pessoal e laboral,

	actividade de lazer reduzidas).
Classe III	Habilidade para fazer actividades domésticas (higiene pessoal; incapacidade para o trabalho e actividade de lazer reduzidas).
Classe IV	Redução de actividades domésticas (necessidade de apoio de outras pessoas; incapacidade para o trabalho e actividade de lazer).

Esta classificação apesar de ter sido bem aceite, apresentava como limitação, não permitir identificar pacientes no início da doença (8). Posto isto, os critérios foram novamente revistos e em 2010, foi apresentado um conjunto de novos critérios para a AR definitiva, baseada na presença de sinovite inflamatória, em pelo menos uma articulação, ausência de um diagnóstico alternativo, que poderia explicar melhor a sinovite e realização de um *score* total igual ou superior a seis (num máximo de dez) que estão divididos em quatro domínios: número e local de articulações envolvidas (*Score* 0-5), serologia anormal (*Score* 0-3), resposta de fase aguda elevada (*Score* 0-1) e duração dos sintomas (2 níveis; *Score* 0-1). A Tabela 2 é elucidativa destes critérios de classificação.

Tabela 2- Critérios para a Classificação da Artrite Reumatóide (8).

	<i>Score</i>
População alvo (quem deve ser testado?): doentes que	
1. Tenham pelo menos 1 articulação que apresente sinovite (inchaço)	
2. Com sinovite não explicada por outra doença	
Critérios de classificação para AR (para classificar um doente com AR este tem de apresentar um <i>score</i> igual ou superior a 6/10)	
A. Envolvimento de articulações <sup>1</sup>	
1 articulação grande*	0



2 – 10 articulações grandes	1
1 – 3 articulações pequenas** (com ou sem envolvimento de articulações grandes)	2
4 – 10 articulações pequenas (com ou sem envolvimento de articulações grandes)	3
>10 articulações (pelo menos 1 articulação pequena)	5
B. Serologia (é necessário pelo menos 1 resultado para a classificação)	
FR e ACPA** negativos***	0
FR ou ACPA positivo baixo***	2
FR ou ACPA positivo alto***	3
C. Resposta de fase-aguda (é necessário pelo menos 1 resultado para a classificação)	
PCR e VS normais	0
PCR ou VS anormal	1
D. Duração dos sintomas (por exemplo dor, inchaço, sensibilidade)	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

\* “Articulações grandes” refere-se aos ombros, cotovelos, ancas, joelhos e calcanhares;

\*\*“Articulações pequenas” refere-se às articulações metacarpofalangeais, interfalangeais proximais, segunda à quinta articulação metatarsofalangeal, articulações interfalangeais dos dedos das mãos e pulsos;

\*\*\*“Negativo” refere-se a um valor menor ou igual ao limite normal superior (ULN) para o laboratório e ensaio; “Positivo baixo” refere-se a um valor superior ao ULN mas menor ou igual a três vezes o limite normal superior (ULN) para o laboratório e ensaio;

“Positivo alto” refere-se a um valor três vezes superior ao limite normal superior (ULN) para o laboratório e ensaio;

<sup>1</sup>“Envolvimento articular” refere-se a qualquer articulação que se apresente edemaciada ou sensíveis quando examinadas;

No caso de um doente apresentar um *Score* igual ou superior a 6, indica a presença de AR, mas se por acaso o mesmo doente apresentar um *Score* inferior a 6, o doente não pode ser diagnosticado como AR mas pode vir a sê-lo mais tarde, se vier a apresentar mais sintomas.

Para uma mais fácil visualização e compreensão da classificação da AR, o ACR disponibilizou um diagrama com os critérios de 2010 para a dita patologia, que se encontra esquematizada na figura abaixo (Figura 5).

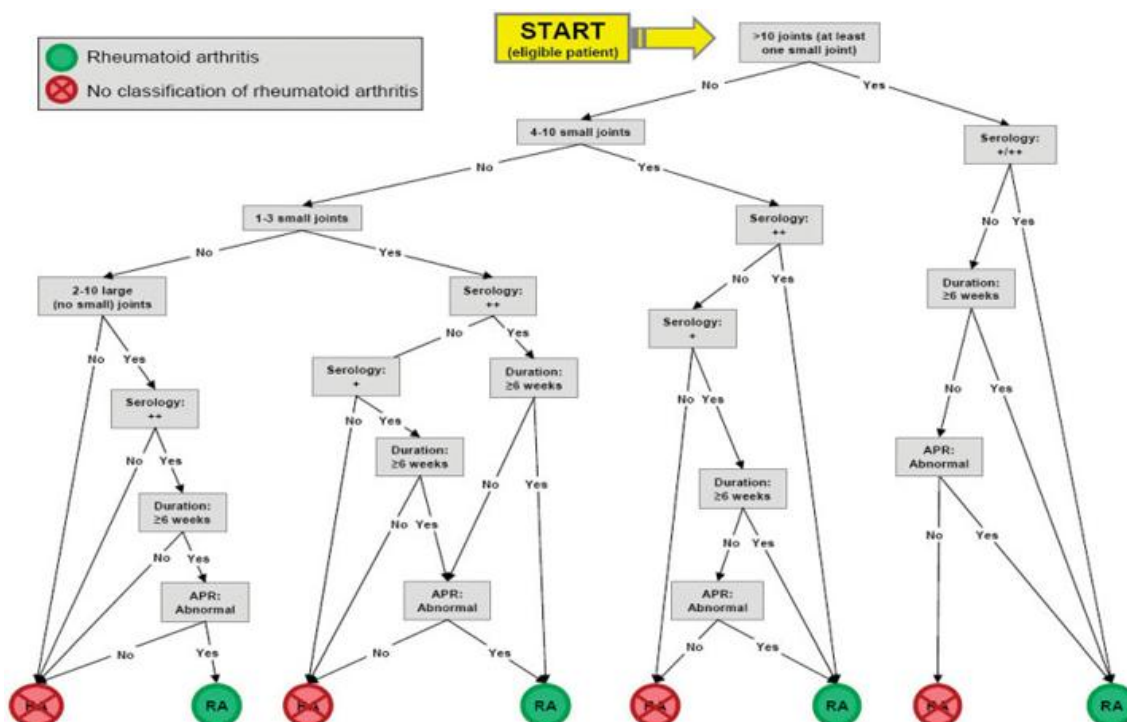


Figura 5- Diagrama com os Critérios de 2010 para a patologia AR. APR = Resposta de fase aguda. *Serology*: + = positivo baixo para FR ou ACPA; *serology*: ++ = positivo alto para FR ou ACPA; *serology*: +/++ = *serology* ou + ou ++ (9).



Clarificando, compreende-se que a classificação de 1987 estava centrada num conceito de pré-identificação clínico, tipicamente acentado na ocorrência de poliartrite simétrica de pequenas articulações associadas a produção de anticorpos e uma grande prevalência de erosões. Já os novos critérios (2010) para a AR reflectem a esperança de que no futuro, esta patologia não seja caracterizada por doença erosiva das articulações e persistência de sintomas, embora sejam estas as características que a definem, definindo mesmo o estado avançado da doença(8).

Os exames laboratoriais relevantes, que em conjunto com os critérios anteriormente referenciados, permitem diagnosticar a AR.



## 2. Exames Laboratoriais relevantes

Nas fases iniciais da doença é importante pesquisar um grupo de auto-anticorpos denominados, Anticorpos Anti-Nucleares (ANA) por imunofluorescência, de modo a excluir outras doenças do tecido conjuntivo que, como o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), podem cursar com poliartrite muito similar.

Os ANA são constituídos por um grupo de auto-anticorpos com diferentes especificidades antigénicas. Como o próprio nome indica, tem como antígenos alvo os constituintes nucleares e citoplasmáticos celulares.

A detecção é feita através de teste de Imunofluorescência Indirecta (IFI) utilizando como substrato antigénico, fígado de rato ou linhagem celular humana (célula Hep-2) como mostra figura seguinte (Figura 6) (14 e 15).

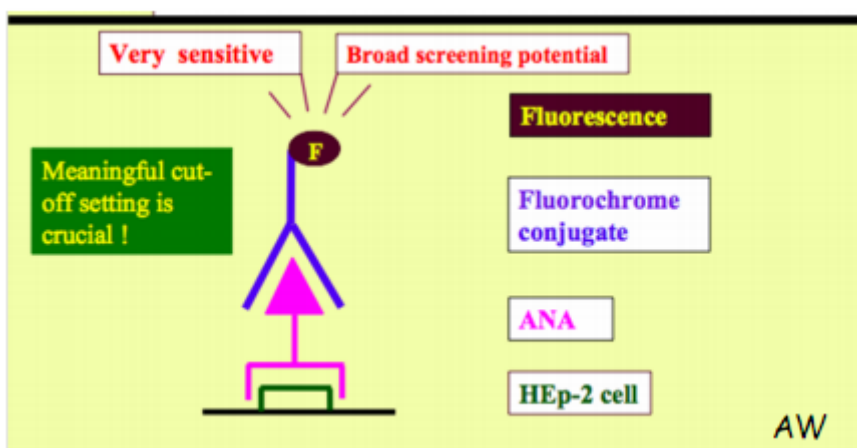


Figura 6- Fundamento da Técnica de Imunofluorescência Indirecta (14).

Os resultados baseiam-se no padrão e na distribuição celular da fluorescência observados e são expressos em título (maior diluição do soro que ainda apresenta reactividade). Os padrões referidos anteriormente podem na maioria das vezes sugerir, mas sem confirmar, a presença de determinado auto-anticorpo.

Em relação à AR, só cerca de 15% dos doentes com esta patologia podem apresentar ANA positivos.

Remontam aos anos 60, as descrições de vários auto-anticorpos, uns mais específicos que outros, relacionados com a AR como mostra a Tabela 3.

Tabela 3- Anticorpos específicos e inespecíficos para a AR (11).

Anticorpos Inespecíficos	Anticorpos Específicos
Factor Reumatóide	Anticorpos Sa
Anticorpos anti-nuclares	Anticorpos anti-factor perinuclear
Anticorpos anti-cardiolipina	Anticorpos anti-queratina
Anticorpos anti-colagénio II	Anticorpos antifilagrina
Anticorpos anti-RA33	Anticorpos anti-péptidos citrulinados

O Factor Reumatóide (FR) tem sido apresentado, até há relativamente pouco tempo, como a única prova laboratorial disponível para o diagnóstico serológico da AR, fazendo parte, por isso, dos critérios de classificação do ACR (já mencionado no capítulo anterior). Foi descrito inicialmente, em 1939, por Waaler, como um factor de aglutinação de eritrócitos de ovelha; só mais tarde, decorridos dez anos, é que foi confirmado o teste, por Rose, depois de várias modificações do mesmo. Este trata-se então de uma técnica de aglutinação de partículas de látex (como mostra a Figura 7) e a sua medição é feita através de nefelometria/turbidimetria (FR IgM).

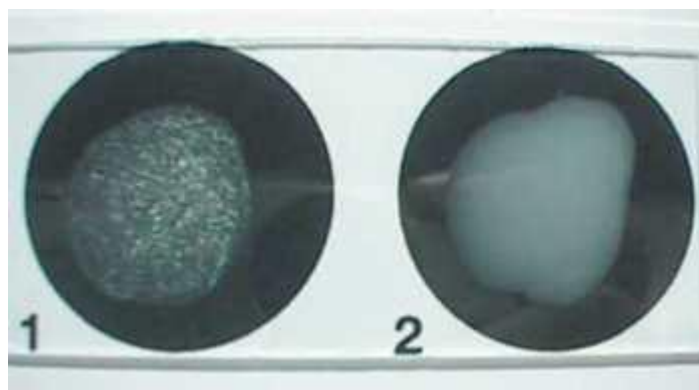


Figura 7- Resultados possíveis do teste de aglutinação Waaler-Rose. (Esquerda: resultado positivo; Direita: resultado negativo).

O FR define-se como um auto-anticorpo de classe IgM que se liga à região Fc das IgG autólogas, com capacidade de aglutinação. A detecção deste no soro dos doentes com AR alcançava uma sensibilidade de cerca de 60-90% e apresentava uma especificidade moderada. A limitação traduzia-se na possibilidade deste ser encontrado

em várias patologias e em indivíduos saudáveis (3-25% de prevalência). Sabemos que é possível ser detectado até dez anos antes do aparecimento de sintomas mas a sua falta de especificidade não facilita o diagnóstico precoce da AR. Sabemos também, que a sensibilidade do teste com títulos baixos é moderada, apresentando uma especificidade de 80% na maioria dos casos. Quando temos títulos altos de FR, a sensibilidade do teste diminui mas a sua especificidade aumenta a valores mais altos que 90%. Ao contrário da baixa especificidade de diagnóstico, o FR pode ter algum valor prognóstico de erosões e de manifestações extra-articulares (p.e. Nódulos reumatóides) (11).

Todos os anticorpos específicos da tabela anterior têm como característica comum a ligação a antígenos com elevados resíduos de citrulina. Na Tabela 4 estão apresentados alguns dos anticorpos e respectivos antígenos que estão envolvidos na AR.

Tabela 4- Anticorpos e respectivos antígenos presentes na AR (11).

<b>Antígeno (Ag)</b>	<b>Anticorpo (Ac)</b>
Ag de Ig: - Região Fc das IgG	- Factor Reumatóide
Ag citrulinados: - Péptidos citrulinados - Pro-filagrina - Filagrina - Vimentina citrulinada	- Ac anti-CCP - Ac anti-queratina, factor perinuclear - Ac anti-filagrina - Ac anti-Sa
Ag da cartilagem: - Colagénio tipo II	- Ac anti-colagénio
Outros Ag: - Proteína A1 de hnRNP	- Ac anti-RA33

A citrulina é um aminoácido pouco frequente resultante de uma alteração enzimática (desaminação) de um resíduo de arginina (aminoácido polar carregado

positivamente). Esta desaminação ocorre na presença da enzima denominada peptidil-arginina desaminase (PAD) que vai actuar a nível do grupo  $\text{NH}_2$  da arginina como mostra a Figura 8.

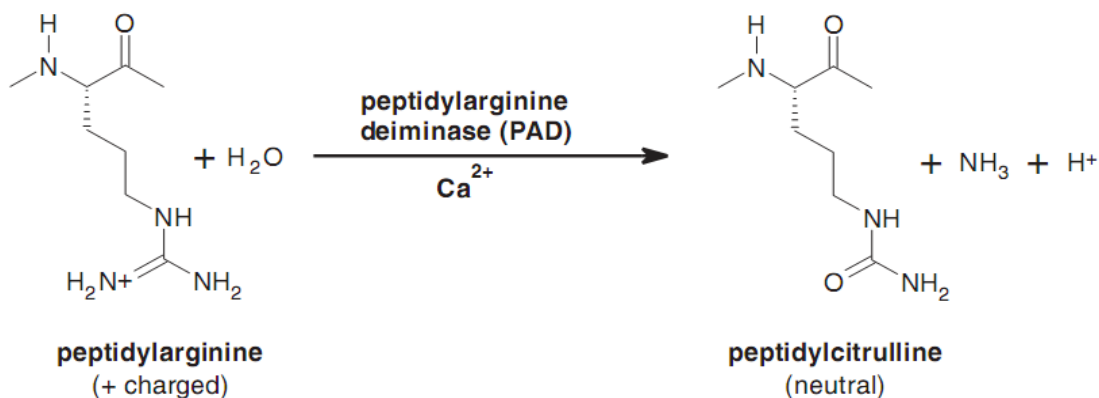


Figura 8- Citrulinização da peptidil-arginina (PAD) (16).

Existem 3 razões fundamentais para considerar a imunidade contra os antígenos citrulinados essenciais para a AR:

- Uma articulação inflamada expressa antígenos citrulinados (p.e. fibrina);
- Os anticorpos dirigidos a proteínas citrulinadas podem ser detectados antes de qualquer manifestação da doença;
- Estes anticorpos têm uma especificidade muito elevada no diagnóstico da AR.

Assim podemos concluir que um antígeno citrulinado é muito importante nesta doença visto que, qualquer péptido ou proteína citrulinada vai ser reconhecido pelos anticorpos presentes no soro de um doente com AR (11).

Os primeiros péptidos lineares citrulinados não apresentavam grande sensibilidade e partindo deste pressuposto, Van Venrooj e o seu grupo de estudo desenvolveram um péptido cíclico citrulinado de primeira geração (CCP-1), derivado de filagrina. Estes foram implementados na técnica de ELISA e obtiveram-se resultados que apresentavam uma sensibilidade de cerca de 68% (semelhante à especificidade do FR) e uma especificidade de cerca de 100%. Devido à homologia destes com a filagrina, foram seleccionados novos péptidos com resíduos de citrulina que reagissem com soros de doentes com AR, que se denominaram de CCP-2 (péptidos cíclicos

citrulinados de segunda geração). Estes foram igualmente implementados na técnica de ELISA que possibilitou uma obtenção de resultados com sensibilidade superior comparativamente ao teste anterior, mantendo-se a especificidade (11).

Mais recentemente, foi introduzido um novo método ELISA que utiliza como antígeno um novo péptido citrulinado a que denominaram de terceira geração. Contudo, estudos mostram-nos que estes não têm um desempenho superior ao CCP-2 (17 e 18).

Um marcador serológico ideal para a AR deve apresentar as seguintes características:

- Elevada sensibilidade;
- Elevada especificidade;
- Detecção precoce;
- Capacidade de prognóstico;
- Monitorização do tratamento.

O CCP cumpre todas estas características excepto a última, visto que ainda não é evidente a sua utilidade na monitorização durante o tratamento. Na Tabela 5 encontra-se registada a comparação do CCP-1 e CCP-2 em termos de sensibilidade e especificidade.

Tabela 5- Comparação dos valores de sensibilidade e especificidade entre o CCP-1 e o CCP-2 (11).

	<b>N</b>	<b>Sensibilidade</b>	<b>Especificidade</b>
Anti CCP-1	2.234	53-54%	96-97%
Anti CCP-2	6.125	68-68,5%	95-97%

A especificidade elevada do CCP é importante pois vai servir para diferenciar a AR de outras patologias que podem apresentar sintomas iniciais semelhantes como mostra a Tabela 6. Exemplicando-se, os anticorpos anti-CCP servem para distinguir a AR de formas de LES pouco comuns com FR positivo e artrite erosiva.

Tabela 6- Sensibilidade e especificidade dos anticorpos anti CCP-2 e FR (11).

	CCP-2	FR
Artrite Reumatóide	77%	74%
Controlos saudáveis	0,4%	11%
LES	9%	30%
S. Sjögren	5%	705%
Total de patologias não AR	3%	22
<b>ESPECIFICIDADE</b>	<b>97%</b>	<b>78%</b>

O CCP também é imprescindível no diagnóstico de AR seronegativas, pois têm FR negativo (Figura 9). Assim, através do CCP-2 são detectadas cerca de 40-60% das AR seronegativas. Nestes casos, se a clínica for sugestiva juntamente com CCP-2 positivos, o diagnóstico de AR está feito. Agora nos casos onde o FR é negativo, o CCP-2 apresenta positivos baixos e a clínica é sugestiva, sendo provável que se trate de AR. Por último, se o doente apresentar FR negativo, clínica duvidosa e níveis de CCP-2 médio-altos, pode ser diagnosticada AR e neste caso específico, torna-se fundamental o acompanhamento da evolução da doença.

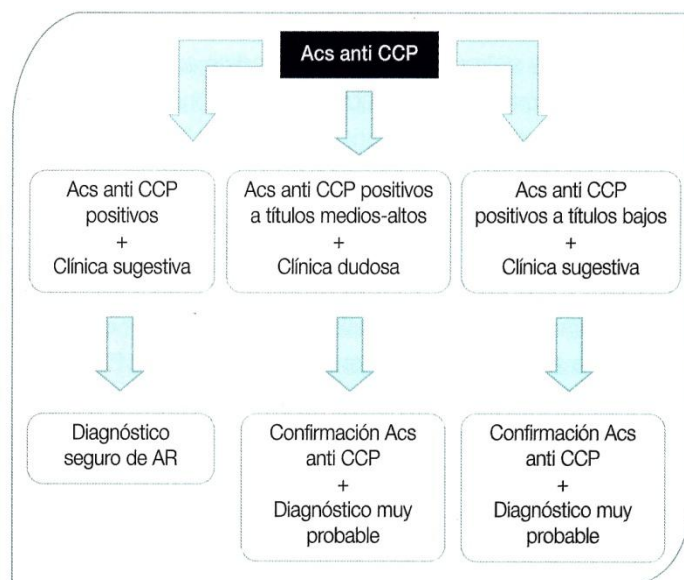


Figura 9- Estudo de casos possíveis no diagnóstico de AR seronegativa (11).

Apesar da AR ser uma patologia inflamatória da sinovial articular, a detecção de anticorpos anti-CCP no líquido sinovial não acrescenta nenhuma vantagem diagnóstica em relação às amostras de soro, mais facilmente recolhidas.

Relativamente à detecção de anticorpos anti-CCP numa fase precoce da AR foi demonstrada que efectivamente, cerca de 2-5% dos pacientes que se deslocam ao reumatologista apresentam anticorpos anti-CCP positivos. Estes mesmo anticorpos são possíveis de detectar até mesmo 14 anos antes de haver qualquer sintomatologia, em comparação com o FR que só são possíveis de ser detectados 10 anos antes de qualquer sintoma.

Também foi demonstrado que doentes no início da doença que apresentem anticorpos anti-CCP positivos, revelam um maior dano radiográfico, elevados valores de proteínas de fase aguda e um maior número de articulações afectadas, após três anos de monitorização do que aqueles com anticorpos negativos. Estudos recentes mostram ainda que a presença de anticorpos anti-CCP e a inflamação articular persistente ou a má resposta ao tratamento têm valor preditivo de prognóstico radiológico semelhante. Por aqui entendemos que os anticorpos anti-CCP correlacionam-se com o desenvolvimento de lesões articulares erosivas, e mais recentemente, apresenta-se associado ao desenvolvimento de manifestações extra-articulares, embora de modo menos frequente que o FR.

### 3. Apresentação de vários artigos que indicam a correlação dos anticorpos anti-CCP com a progressão da doença.

#### **Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis.**

Erik R. Vossenaar, Walther J. van Venrooij, *Clinical and Applied Immunology Reviews* 4 (2004) 239–262 (15).



**Conclusion:** Anti-CCP antibodies meet all the requirements of a good serological marker for RA. Their high specificity and prognostic value make them a valuable diagnostic tool. Furthermore, all the available experimental data is compatible with a possible role in the disease process. Currently, the revised 1987 ACR criteria are considered the gold standard for the classification of RA. Incorporation of anti-CCP positivity as an extra criterion would improve the accuracy of the ACR criteria. Therefore, we suggest to add anti-CCP as an eighth criterion.

**Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review,** Avouac J , Gossec L , Dougados M, (2006) *Ann Rheum Dis* 2006;**65**:845-851 (16).



**Conclusion:** Sensitivity of the second generation of anti-CCP is close to that of rheumatoid factor, with a higher specificity, for distinguishing RA from other rheumatic diseases. Moreover, anti-CCP antibodies appear to be highly predictive of the future development of RA in both healthy subjects and patients with undifferentiated arthritis.



## **Avaliação da IgG Anti-Péptido Citrulinado Cíclico (CCP) em Doentes Com Artrite Reumatóide, Outras Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo e Controlos Saudáveis.**

Ana Maria Pereira, Abília Bodas, Joselina Barbosa, Miguel Bernardes, Luís Delgado  
ISSN 0871-3413 • ©ArquiMed, 2006 (10).



Conclusão: Em doentes com AR a pesquisa de anticorpos IgG anti-CCP por ELISA apresenta uma sensibilidade diagnóstica tão elevada quanto o factor reumatóide, mas com melhor especificidade, afigurando-se como um teste muito útil no diagnóstico diferencial de uma poliartrite.

**2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria.** Daniel Aletaha, Tuhina Neogi, Alan J. Silman, Julia Funovits, David T. Felson, Clifton O. Bingham, III, Neal S. Birnbaum, Gerd R. Burmester, Vivian P. Bykerk, Marc D. Cohen, Bernard Combe, Karen H. Costenbader, Maxime Dougados, Paul Emery, Gianfranco Ferraccioli, Johanna M. W. Hazes, Kathryn Hobbs, Tom W. J. Huizinga, Arthur Kavanaugh, Jonathan Kay, Tore K. Kvien, Timothy Laing, Philip Mease, Henri A. Ménard, Larry W. Moreland, Raymond L. Naden, Theodore Pincus, Josef S. Smolen, Ewa Stanislawska-Biernat, Deborah Symmons, Paul P. Tak, Katherine S. Upchurch, Jir ěi Vencovsky ´, Frederick Wolfe, and Gillian Hawker. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 62, No. 9, September 2010, pp 2569–2581 (8).



Conclusion. This new classification system redefines the current paradigm of RA by focusing on features at earlier stages of disease that are associated with persistent and/or erosive disease, rather than defining the disease by its late-stage features. This will refocus attention on the important need for earlier diagnosis and institution of effective disease-suppressing therapy to prevent or minimize the occurrence of the undesirable sequelae that currently comprise the paradigm underlying the disease construct “rheumatoid arthritis.”

#### 4. Planificação e estratégia terapêutica

O responsável directo pela planificação e estratégia terapêutica é o reumatologista. Contudo, este pode também articular-se com o médico de família ou outros especialistas que trabalhem com o doente.

O objectivo principal desta planificação é conseguir a remissão completa da AR e evitar o dano estrutural, como mostra a Tabela 7, através dos agentes terapêuticos disponíveis hoje em dia que vão permitir alcançar o objectivo, numa parte considerável de doentes.

Tabela 7- Objectivos do Tratamento para a AR (11).

Objectivos da Terapêutica	
<ul style="list-style-type: none"><li>Alcançar a remissão clínica completa e impedir a destruição articular.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Se não é possível atingir a remissão completa, manter a actividade mínima possível:<ul style="list-style-type: none"><li>Aliviar os sintomas articulares, incluindo o inchaço, a rigidez e a dor;</li><li>Atrasar a destruição articular, a perda de função articular, a deformação que leva posteriormente, à incapacidade;</li><li>Maximizar a qualidade de vida.</li></ul></li></ul>

Tendo em conta que cada caso é um caso, o tratamento de cada doente deve ser personalizado. Este tratamento deve ser ajustado aos factores de prognóstico (apresentados na Tabela 8) e deve ter em consideração as várias co-morbilidades que ocorrem nestes doentes.

Tabela 8- Factores de prognóstico para a AR (11).

Factores de Prognóstico	
Factores socio-demográficos	<ul style="list-style-type: none"><li>Sexo feminino</li><li>Baixo nível de estudos</li></ul>
Marcadores genéticos	<ul style="list-style-type: none"><li>Epitopo compartilhado (HLA-DRB1)</li></ul>

Factores psicológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depressão</li> </ul>
Factores sociais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apoio social</li> </ul>
Dependentes da AR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FR positivo / CCP positivo</li> <li>• Elevado nº de articulações inchadas</li> <li>• Proteínas de fase agudas aumentadas</li> <li>• HAQ elevado</li> <li>• Presença precoce de erosões</li> <li>• Envolvimento das grandes articulações</li> <li>• Manifestações extra-articulares</li> </ul>
Dependentes do tratamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atraso no início do tratamento com DMARDs</li> <li>• Duração do tratamento com DMARDs</li> </ul>

O reumatologista, opta por uma terapia mais agressiva numa fase ainda precoce da doença, tendo como principal objectivo a remissão completa da AR, evitando o dano estrutural provocado pela mesma (Figura 10).

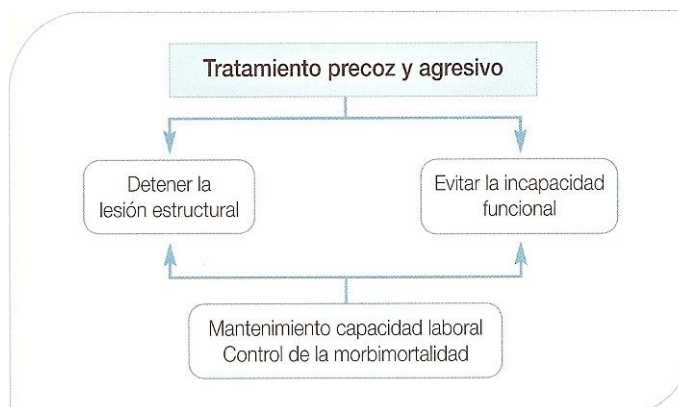


Figura 10- Planificação da terapêutica usada na AR (11).

Actualmente, encontra-se confirmado que quase metade dos doentes com AR vão desenvolver erosões nos primeiros 6 meses da doença e que mais de 2/3 dos doentes vão apresentar danos estruturais nos primeiros anos da doença. Assim, quanto mais cedo se começar o tratamento maior é a probabilidade de controlar a doença e reduzir o

dano estrutural. Um diagnóstico e uma terapia agressiva precoces são capazes de limitar o dano causado pela AR e as suas consequências a longo prazo (Figura 11).

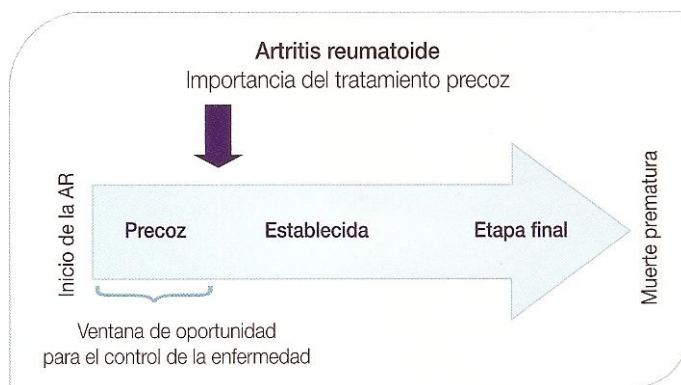


Figura 11- Importância de um tratamento precoce (11).

Também em relação ao tratamento, o ACR elaborou um algoritmo para o tratamento como mostra a Figura 12.

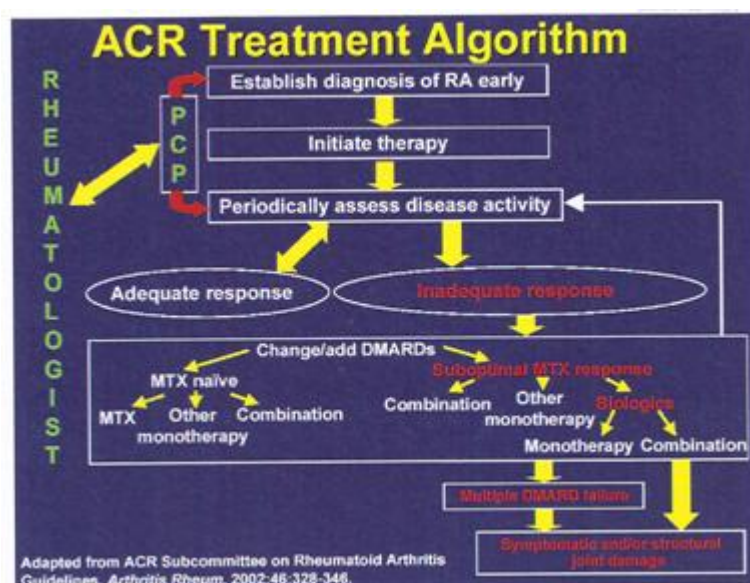


Figura 12- Algoritmo para o tratamento da AR elaborado pelo ACR (4).

Os DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) são fármacos de primeira linha para o tratamento da AR e, hoje em dia, dispomos de um número significativo dos mesmos (Tabela 9). Contudo, alguns são pouco utilizados pela sua limitada eficácia e duvidosa capacidade de impedir danos estruturais, e pela sua toxicidade.

Tabela 9- Diversos DMARDs usados na AR (11).

DMARDs	
Metotrexato	Azatioprina
Leflunomida	Sais de ouro
Salazopirina	Ciclosporina
Antipalúdicos	D-Penicilamina

Relativamente ao Metotrexato, sabe-se que é um dos fármacos mais eficaz e é usado normalmente no tratamento de várias formas de artrite e outras doenças reumáticas. Este é conhecido como um DMARD, porque não só diminui a dor e o inchaço da artrite como também diminui o dano das articulações e a incapacidade a longo prazo.

O metotrexato funciona através do bloqueio de várias enzimas envolvidas no sistema imunitário. Isto vai afectar activamente as células em crescimento presentes na pele, sangue, tecidos gastro-intestinais (p.e. estômago e intestinos) e o sistema imunitário. Contudo, ainda não está completamente esclarecido como é que o metotrexato diminui a severidade da doença (11).

Outro DMARD usado como fármaco de segunda linha para o tratamento da AR quando a terapêutica tradicional não apresenta resultados muito favoráveis para o doente, é a Leflunomida. Esta é usada para tratar o inchaço e dor na artrite e, como pertence à classe dos DMARDs, leva à diminuição do dano da articulação e incapacidade. A Leflunomida bloqueia a formação do DNA, que é imprescindível ao desenvolvimento celular, como no caso do sistema imunitário. Também no caso da Leflunomida ainda não se encontra completamente esclarecido o seu funcionamento na AR (7).

Em determinadas situações clínicas, como é o caso da AR sem factores de mau prognóstico ou em pacientes de idade avançada com uma AR de início polimiálgico, usam-se outros DMARDs combinados com uma toxicidade menor e uma monitorização

mais cómoda, como é o caso do antipalúdicos. Isto não acontece num caso onde o paciente apresente múltiplos factores de mau prognóstico, pois aqui a terapia terá de ser necessariamente mais agressiva, podendo utilizar-se mais que um tipo de DMARDs ou até mesmo agentes biológicos.

A eficácia da terapêutica instaurada aos doentes com AR é monitorizada periodicamente através da contagem de articulações inflamadas e que provocam dor, quantificação de proteínas de fase aguda e HAQ. No caso de não ocorrer uma resposta favorável ao tratamento levado até aquele momento (em relação ao metotrexato ou à toxicidade), este tem de ser alterado. Nesta situação é recomendado o uso de outros DMARDs como a Leflunomina, salazepina bem como o uso de terapia biológica com antagonistas do TNF- $\alpha$ . Na Tabela 10 estão dispostos os agentes biológicos disponíveis para o tratamento da AR, que vão actuar de diferentes maneiras como se pode visualizar na Figura 13.

Tabela 10- Tipos de terapia biológica disponível para o tratamento da AR (11).

Tipos de terapia biológica
Ac monoclonais: <ul style="list-style-type: none"><li>• Quiméricos – Rituximab</li><li>• Humanos - Adalimumab</li></ul>
Proteínas de fusão: <ul style="list-style-type: none"><li>• Etanercept</li><li>• Abatacept</li></ul>
Antagonista do receptor: <ul style="list-style-type: none"><li>• Anakinra</li></ul>

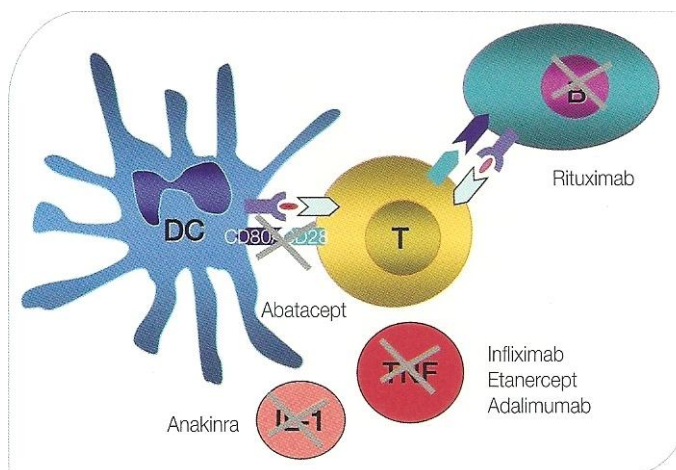


Figura 13- Principais mecanismos de acção das várias terapias biológicas usadas na AR (11).

O Rituximab também é usado no tratamento da AR e tem como alvo os linfócitos B que fazem parte do sistema imunitário, responsáveis pela defesa contra substâncias infecciosas ou substâncias prejudiciais para o organismo. Os linfócitos B produzem anticorpos que não são mais que proteínas que permitem remover substâncias nefastas para o organismo como também produzem substâncias químicas que ajudam a manter a integridade do sistema imunitário. Embora, os doentes com AR produzam linfócitos B, estes não cumprem a sua função, atacando o próprio organismo mesmo na ausência de infecção. Isto pode originar diferentes sintomas incluindo inflamação das articulações (artrite), dor a nível das articulações afectadas, inchaço das mesmas e rigidez. O Rituximab remove assim, temporariamente as células B que não estão a cumprir a sua principal função, ajudando no controlo da artrite (7).

Também o Abatacept é uma escolha possível no tratamento da AR, sendo usado como fármaco de segunda linha, quando DMARDs como o metotrexato e/ou outros agentes biológicos falharam no controlo inflamatório da artrite. É usado para tratar sinais inflamatórios das artrites como dor, inchaço e rigidez prolongada e como se trata de um agente biológico, significa que funciona de forma semelhante a substâncias naturais do sistema imunitário. Contrariamente aos outros agentes biológicos o Abatacept não bloqueia proteínas inflamatórias como antagonistas do TNF- $\alpha$  mas liga-



se à superfície das células inflamatórias, bloqueando a comunicação entre estas células. Ao bloquear a comunicação, o Abatacept diminui a inflamação (7).

Relativamente à propagação de lesões inflamatórias na AR, provou-se que o TNF- $\alpha$  é um factor fundamental, de tal modo que, quando se inibe as vias a jusante do mesmo, através de receptores de TNF- $\alpha$ , ocorre um efeito rápido e benéfico sobre a sinovial. A grande desvantagem é que este benefício só se mantém enquanto dura a terapia anti-TNF- $\alpha$  visto que aquando da sua suspensão os sinais e sintomas de inflamação retornam rapidamente (1).

Com isto, pode concluir-se que existe uma diversidade de agentes biológicos com diferentes mecanismos de acção que proporcionam diversas possibilidades terapêuticas para os doentes que não apresentam quaisquer sinais de melhora ou que apresentam sinais de toxicidade devido à terapêutica tradicional.



---

## CONCLUSÃO

Através deste trabalho compreendemos como é importante o diagnóstico precoce da AR, já que:

- A AR é uma doença progressiva, não benigna;
- Os danos estruturais/incapacidade ocorrem durante os primeiros 2-3 anos da doença;
- A destruição das articulações é irreversível;
- A actividade da doença está fortemente associada a destruição das articulações numa fase mais avançada;
- A actividade da doença deve ser suprimida num estado inicial de modo a permitir prevenir a destruição e preservar a função das articulações.

Quanto ao marcador relativamente recente que auxilia o diagnóstico da AR ficamos a saber que:

- “o teste é significativamente mais específico que o FR com a mesma sensibilidade (95% vs 70%)”;
- Os anticorpos anti-CCP estão associados a AR precoce;
- Quanto ao desempenho do teste ficou a saber-se que é melhante ao FR mas positiva mais cedo e é mais específico.

Por último, também o tratamento surge como fundamental, tendo como principais objectivos:

- Aliviar a dor;
- Controlar a actividade da doença;
- Maximizar a qualidade de vida;
- Retardar a progressão / razão da destruição das articulações.

Assim sendo, surgem como grandes alicerces deste trabalho o **diagnóstico e tratamento precoces**, como factores retardadores da progressão da doença.

## BIBLIOGRAFIA

1. Stephen J. McPhee, William F. Ganoug, *Fisiopatologia da Doença – uma Introdução da Medicina Clínica*, 5ª Edição, McGrawHill, Lange.
2. Frank C. Arnett, Steven M. Edworthy, Daniel A. Bloch, Dennis J. McShane, James F. Fries, Norman S. Cooper, Louis A. Healey, Stephen R. Kaplan, Matthew H. Liang, Harvinder S. Luthra, Thomas A. Medsger, Jr., Donald M. Mitchell, David H. Neustadt, Robert S. Pinals, Jane G. Schaller, John T. Sharp, Ronald L. Wilder and Gene G. Hunder, The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria For The Classification Of Rheumatoid Arthritis, *ARTHRITIS AND RHEUMATISM*, Vol. 31, No. 3, March 1988.
3. <http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/produtos/equipamentos-de-diagnostico/informacao-diagnostico/artrite>.
4. XXXVI Curso de Autoimunidade Laboratorial, PHADIA, Novembro 2010.
5. Ana Lemos, M<sup>a</sup> Piedade Ramos, M<sup>a</sup> José Furtado, Carla Carvalho, Humberto Ventura, M<sup>a</sup> José Santos, J. Canas da Silva *Diagnostics Performance of Anti-Citrulline Antibodies and IgM Rheumatoid Factor in Rheumatoid Arthritis* Presented at the 5<sup>th</sup> International Congress on Autoimmunity, Sorrento, Italy, November 2006.
6. M<sup>a</sup> Lurdes Correia, Saudade Carvalho, M<sup>a</sup> Henriqueta Pereira *Rheumatoid Factor and Different CCP Tests in Rheumatoid Arthritis and Control Patients*. Presented at the 5<sup>th</sup> International Congress on Autoimmunity, Sorrento, Italy, November 2006.
7. I. Abreu, C. Cardoso, T. Martins, J. Chaves *Evaluation of Anti-CCP Antibodies by Two Different Methods*. Presented at the 5<sup>th</sup> International Congress on Autoimmunity, Sorrento, Italy, November 2006.



8. Daniel Aletaha, Tuhina Neogi, Alan J. Silman, Julia Funovits, David T. Felson, Clifton O. Bingham, III, Neal S. Birnbaum, Gerd R. Burmester, Vivian P. Bykerk, Marc D. Cohen, Bernard Combe, Karen H. Costenbader, Maxime Dougados, Paul Emery, Gianfranco Ferraccioli, Johanna M. W. Hazes, Kathryn Hobbs, Tom W. J. Huizinga, Arthur Kavanaugh, Jonathan Kay, Tore K. Kvien, Timothy Laing, Philip Mease, Henri A. Ménard, Larry W. Moreland, Raymond L. Naden, Theodore Pincus, Josef S. Smolen, Ewa Stanislawska-Biernat, Deborah Symmons, Paul P. Tak, Katherine S. Upchurch, Jir ěí Vencovsky ě, Frederick Wolfe, and Gillian Hawker *2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria*. ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 62, No. 9, September 2010, pp 2569–2581.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, et al. 2010 RA Classification Criteria: An ACR/ELAR Collaborative Initiative. AR 2010; 62; 2569-81.
10. Ana Maria Pereira, Abília Bodas, Joselina Barbosa, Miguel Bernardes, Luís Delgado *Avaliação da IgG Anti-Péptido Citrulinado Cíclico (CCP) em Doentes Com Artrite Reumatóide, Outras Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo e Controlos Saudáveis*. ISSN 0871-3413 • ©ArquiMed, 2006.
11. Víctor M. Martínez-Taboada, Marcos López Hoyos, *Artritis Reumatoide*, 2007 Ergon.
12. Marc C. Hochberg, Rowland W. Chang, Isaac Dwosh, Stephen Lindsey, Theodore Pincus and Frederick Wolfe, *The American College of Rheumatology 1991 Revised Criteria For The Classification Of Global Function Status in Rheumatoid Arthritis*, ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 35, No. 5, May 1992.



13. Dra. Isabel Abreu, *A Imunofluorescência Indirecta, o método Gold Standard no Screening dos ANA*, Aula de Imunologia II Mestrado em Análises Clínicas, Novembro de 2010.
14. Burtis C, Ashwood E. Tietz, *Fundamentals of Clinical Chemistry*. Saunders Elsevier 6<sup>th</sup>Ed, 2008.
15. Erik R. Vossenaar, Walther J. van Venrooij *Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis*. Clinical and Applied Immunology Reviews 4 (2004) 239–262.
16. Avouac J , Gossec L , Dougados M *Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review* (2006) *Ann Rheum Dis* 2006;**65**:845-851.
17. <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/patients/medications/index.asp>.